

**PCT** WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
 Internationales Büro  
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p><b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b>  <b>A61K 31/37 // (A61K 31/37, 31:195)</b></p>	<b>A1</b>	<p><b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/03796</b></p> <p><b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 9. Februar 1995 (09.02.95)</p>
<p><b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP94/02196</p> <p><b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 5. Juli 1994 (05.07.94)</p> <p><b>(30) Prioritätsdaten:</b>          P 43 25 435.7      29. Juli 1993 (29.07.93)      DE</p> <p><b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p> <p><b>(72) Erfinder; und</b></p> <p><b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> SCHLECKER, Rainer [DE/DE]; Suedring 8, D-67281 Bissersheim (DE). TESCHENDORF, Hans-Juergen [DE/DE]; Georg-Nuss-Strasse 5, D-67373 Dudenhofen (DE).</p> <p><b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p>	<p><b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AU, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, NO, NZ, PL, RU, SI, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Veröffentlicht</b>  <i>Mit internationalem Recherchenbericht.          Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
<p><b>(54) Title:</b> NEW COMBINATION OF ACTIVE SUBSTANCES CONTAINING ESUPRON AND LEVODOPA</p> <p><b>(54) Bezeichnung:</b> NEUE WIRKSTOFFKOMBINATION, DIE ESUPRON UND LEVODOPA ENTHÄLT</p> <p><b>(57) Abstract</b></p> <p style="padding-left: 40px;">A combination of esupron and levodopa is suitable for treating extrapyramidal-motor disorders.</p> <p><b>(57) Zusammenfassung</b></p> <p style="padding-left: 40px;">Es wird eine Kombination aus Esupron und Levodopa beschrieben, die sich zur Behandlung von extrapyrimidal-motorischen Störungen eignet.</p>		

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Neue Wirkstoffkombination, die Esupron und Levodopa enthält.

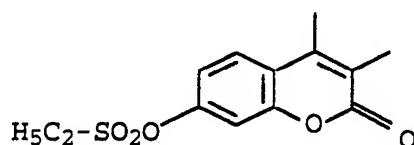
# Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Wirkstoffkombination zur Behandlung von Störungen des extrapyramidal-motorischen Systems.

10 Esupron ist der Ethansulfonsäureester des 7-Hydroxy-3,4-dimethyl-cumarins:

15

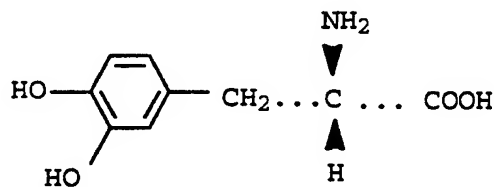


Die Substanz ist als Wirkstoff zur Pharmakotherapie von psychischen Störungen, insbesondere als Antidepressivum bekannt

20 (EP-PS 111 746, Beispiel 39).

Levodopa ist lange bekannte Substanz (Merck Index, 11. Auflage, Nr. 5344), die als Antiparkinsonmittel verwendet wird:

25



30

Es wurde nun gefunden, daß sich durch die Kombination beider Substanzen eine Wirkung erzielen läßt, die nicht durch die Addition der Einzeleffekte zu erklären ist.

35

Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die Esupron und Levodopa enthalten.

Die Arzneimittel können als Kombinationspräparate zur gleichzeitigen Anwendung in fixer Kombination oder getrennt zur gleichzeitigen oder zeitlich abgestuften Anwendung vorliegen.

Die Kombination eignet sich gut zur Behandlung von Störungen des extrapyramidal-motorischen Systems, insbesondere des Morbus Parkinson.

45

## 2

Das Esupron und das Levodopa werden in der Kombination in Mengen gegeben, die unter der unteren Grenze der Dosierungen der beiden Substanzen bei deren alleiniger Applikation liegen. Die Tagesdosis von Esupron liegt in der Regel bei 100 bis 200 mg pro Patient und wird durch eine einmalige Gabe verabfolgt. Die Tagesdosis an Levodopa beträgt in der Regel 25 bis 200 mg pro Patient. Sie kann zusammen mit dem Esupron gegeben werden oder auch zeitlich versetzt. Die Tagesdosis an Levodopa kann auch auf 2 bis 3 Einzeldosen pro Tag verteilt werden.

10

Die Kombination kann in üblicher Weise, z.B. oral oder intravenös, verabfolgt werden.

Die Wirkstoffe können in den üblichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, wie Tabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees oder Lösungen. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den gebräuchlichen galenischen Hilfsmitteln (hauptsächliche Träger- und Verdünnungsmitteln) wie Talkum, Gummiarabikum, Saccharose, Lactose, Getreide- oder Maisstärke, Kartoffelmehl, Magnesiumstearat, Alginaten, Gummi-Tragacanth, Carragenaten, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, wäßrigen oder nicht-wäßrigen Trägern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren und/oder Konservierungsmitteln verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978). Die so erhaltenen Präparate enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 10 bis 93 Gew.-%.

Es ist auch möglich, die Einzelbestandteile der Kombination zu Applikationsformen zu verarbeiten und diese zusammen zu verpacken, z.B. in einer Durchdrückpackung.

Die therapeutische und prophylaktische Wirkung der Kombination bei Störungen des extrapyramidal-motorischen Systems wird durch die nachfolgenden Versuche belegt:

Narkotisierten Ratten (männlich, 180 - 200 g) wurde unilateral 6-OH-Dopamin (8 µg in 4 µl in 4 min) in die Substantia Nigra injiziert.

40

In diesen so geschädigten Tieren induziert eine postsynaptische dopaminerge Stimulation, z.B. durch Apomorphin oder L-Dopa, kontralaterale Drehbewegungen (Brain Research 24, 485 (1970)).

Die Drehfrequenz ist ein Maß für das Ausmaß der Stimulation. 10 Tage nach der Operation werden die Tiere zwei- bis dreimal mit 0,5 mg/kg s.c. Apomorphin getestet. Tiere, die mit 70 oder mehr

## 3

Drehungen in 15 Minuten reagieren, werden zur Substanzprüfung eingesetzt.

Die einseitige Applikation von 6-OH-Dopamin in die Substantia Nigra an Ratten führt zu einer Degeneration der dort gelegenen dopaminergen Neurone und deren Projektion in das Striatum. Diese Veränderungen entsprechen den pathologisch-anatomischen Befunden wie sie bei der Parkinson'schen Erkrankung beim Menschen gesehen werden. Man erhält also auf diese Weise ein Tiermodell für den Morbus Parkinson. Die nur einseitige Läsion im Tiermodell führt zu Bewegungsasymmetrien (Drehbewegungen), die eine Quantifizierung der Schädigung bzw. einer Substanzwirkung erlauben.

L-DOPA löst in diesem Modell in Dosen von ca. 200 bis 300 mg/kg ip contralaterale Drehbewegungen aus, was als Äquivalent zu der klinisch bekannten Wirkung von L-DOPA beim M. Parkinson gesehen werden kann. Die Dosis von 21,5 mg/kg ist unwirksam (s. Tabelle).

## Ergebnisse

20

Substanz	Dosis [mg/kg]	Drehungen/60 min
L-DOPA	21,5 ip	11
Esupron	4,64 po	8
Esupron + L-DOPA	2,15 po + 21,5 ip	75
Esupron + L-DOPA	4,64 po + 21,5 ip	149

Durch die gleichzeitige Gabe von Esupron gelingt es, die Wirkung von L-DOPA zu potenzieren. 2,15 und 4,64 mg/kg p.o. Esupron (Dosen, die allein gegeben ebenfalls wirkungslos sind) induzieren in der Kombination mit L-DOPA ausgeprägte Drehbewegungen. Diese Zunahme ist statistisch signifikant.

## Beispiel 1

35

Auf einer Tablettenpresse werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung gepreßt:

50 mg Levodopa  
 100 mg Esupron  
 160 mg Maisstärke  
 10 mg PVP  
 90 mg Milchzucker  
 2 mg Magnesium-Stearat

45

## 4

## Beispiel 2

Es wurden Filmtabletten folgender Zusammensetzung hergestellt:

- 5 100 mg Substanz Levodopa
- 100 mg Substanz Esupron
- 180 mg Kernmasse
- 20 mg Filmcoatingschicht.

- 10 Die Kernmasse besteht aus 9 Teilen Maisstärke, 3 Teilen Milchezucker und 1 Teil Luviskol® VA 64 (Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Mischpolymerisat 60:40, vgl. Pharm. Ind. 1962, 586).

Die Filmcoatingschicht besteht aus

- 15 50 % Methylhydroxypropylcellulose
- 10 % PEG 400
- 20 % Talkum
- 15 % PEG 8000
- 20 5 % Farbanteil (davon 4 % TiO<sub>2</sub>)

## Beispiel 3

- 25 In einer Durchdrückpackung für 28 Tableten werden 14 Tabletten mit je 100 mg Espuron und 14 Tabletten mit je 100 mg Levodopa in Reihen so angeordnet, daß jeweils eine Espuron-Tablette neben einer Levodopa-Tablette liegt.

## Beispiel 4

- 30 In einer Durchdrückpackung für 36 Tabletten werden 12 Tabletten mit je 100 mg Espuron und 50 mg Levodopa sowie 24 Tabletten mit je 50 mg Levodopa so angeordnet, daß jeweils eine Esupron-haltige Tablette neben zwei Ledodopa-Tabletten liegt.

35

40

45

## Patentansprüche

1. Arzneimittel, enthaltend Esupron und Levodopa.

5

2. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß man Esupron und Levodopa zusammen mit galenischen Hilfsstoffen zu einer oval applizierbaren Applikationsform verarbeitet.

10

15

20

25

30

35

40

45

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP 94/02196

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/37 //(A61K31/37,31:195)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 111 746 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 27 June 1984 cited in the application see page 17, column 30; claims ---	1,2
Y	EP,A,0 252 290 (CHIESI FARMACEUTICI S. P .A.) 13 January 1988 see abstract -----	1,2

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 November 1994

Date of mailing of the international search report

30.11.94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Leherte, C

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

PCT/EP 94/02196

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0111746	27-06-84	DE-A- 3243158	24-05-84
		CA-A- 1214781	02-12-86
		JP-C- 1745898	25-03-93
		JP-B- 4036155	15-06-92
		JP-A- 59116282	05-07-84
		US-A- 4618622	21-10-86
-----			
EP-A-0252290	13-01-88	AU-B- 605154	10-01-91
		DE-A- 3779500	09-07-92
		ES-T- 2042520	16-12-93
		US-A- 4826875	02-05-89
		US-A- 5017607	21-05-91
		JP-A- 63027428	05-02-88
		ZA-A- 8704128	08-12-87
-----			

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 6 A61K31/37 //(A61K31/37,31:195)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK.

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP,A,0 111 746 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 27. Juni 1984 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 17, Spalte 30; Ansprüche ---	1,2
Y	EP,A,0 252 290 (CHIESI FARMACEUTICI S. P .A.) 13. Januar 1988 siehe Zusammenfassung -----	1,2

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. November 1994

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

30. 11. 94

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Leherte, C

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/02196

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0111746	27-06-84	DE-A- 3243158	24-05-84
		CA-A- 1214781	02-12-86
		JP-C- 1745898	25-03-93
		JP-B- 4036155	15-06-92
		JP-A- 59116282	05-07-84
		US-A- 4618622	21-10-86
-----			
EP-A-0252290	13-01-88	AU-B- 605154	10-01-91
		DE-A- 3779500	09-07-92
		ES-T- 2042520	16-12-93
		US-A- 4826875	02-05-89
		US-A- 5017607	21-05-91
		JP-A- 63027428	05-02-88
		ZA-A- 8704128	08-12-87
-----			